症 例

腔原発悪性黒色腫の1例**——細胞診標本による免疫染色の試み——**

鳥取大学医学部産科婦人科学教室

程 修司 紀川 純三 皆川 幸久 石原 浩
板持 広明 寺川 直樹

78歳婦人に発症した腔原発悪性黒色腫の1例を経験し、その細胞診標本に免疫染色を試みた。腔後壁に小豆大の表面平滑な嚢胞性腫瘤形成と周辺部の色素沈着を認め、擦過細胞診で胞体内に褐色小顆粒を有する腫瘍細胞がみられた。細胞診標本を用いて漂白法とS-100蛋白, neuron-specific enolase, neuro-filament 蛋白による免疫染色を施行した結果、腫瘍細胞はすべて陽性であった。本症の診断に際して、細胞診標本におけるこれら免疫染色の有用性が示唆された。

Key words: Vagina—Melanoma—Cytology—Immunocytochemistry—Case report

て考察した。

I. 緒 言

女性性器悪性黒色腫の大部分は外陰部に発生し、腔原発例は国内外に100例の報告がみられるのみである¹⁾。悪性黒色腫の細胞所見については詳細な報告がなされているものの、擦過細胞診標本の免疫染色所見に関する報告はみあたらない。本稿では、78歳の婦人に発症した腔原発悪性黒色腫の細胞診標本に、ヘモジデリン顆粒との鑑別に有用とされる漂白法を施し、通常のパパニコロー染色に加えてS-100蛋白, neuron-specific enolase (NSE), neuro-filament 蛋白 (NFP) による免疫染色を行った。本症の診断に際して、細胞診標本における免疫細胞化学の有用性について

II. 症 例

患 者: 78歳, 主婦, 1回経妊, 未経産

主 訴: 不正性器出血

既往歴: 74歳よりパーキンソン病

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 平成元年1月頃から不正性器出血を自覚し、近医を受診したが、後腔円蓋部血腫と診断された。その後も性器出血が持続するため、再度受診した結果、悪性黒色腫と組織診断され、同年5月に当科を紹介された。

初診時所見: 腔入口部から約2cm隔てた右側後部腔粘膜に小豆大の表面平滑な嚢胞性腫瘤が存在し、腫瘤を中心として後腔円蓋部、腔前庭部にかけて黒褐色の比較的境界明瞭な色素沈着を認めた。大陰唇と小陰唇には異常所見を認めなかった。

入院後経過: 患者の年齢と病変の占拠範囲から外科的根治術は不可能と判断し、平成元年6月から8月までインターフェロン β の腫瘍内注入(300mg $\times$ 27回)を施行したが、腫瘍の増大傾向が著しいため、同年11月にCO₂レーザーを用いた腫瘍切除を行った。

A case of primary malignant melanoma of vagina—Immunocytochemical approach for the accurate diagnosis—

Shuji TEI, M.D., Junzo KIGAWA, M.D., Yukihisa MINAGAWA, M.D., Hiroshi ISHIHARA, M.D., Hiroaki ITAMOUCHI, M.D., Naoki TERAOKAWA, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 683 鳥取県米子市西町36の1 鳥取大学医学部産科婦人科学教室 程 修司

平成5年12月28日受付

平成6年4月22日受理

写真 1 組織所見 (H-E 染色)

腔粘膜の重層扁平上皮下に、索状または胞巣状配列を示す腫瘍細胞の集団を認める (左 ×40)
細胞境界は明瞭で細胞間隙が広く、腫瘍細胞は類上皮様～紡錘形を呈し、胞体の一部には黄褐色～茶褐色の顆粒を認める (右 ×200)

写真 3 免疫染色細胞所見

腫瘍細胞の胞体および核の一部が顆粒状に染色されている (左 ×1000, S-100 蛋白)
腫瘍細胞の胞体および核の一部が顆粒状に染色されている (右 ×1000, Neurofilament)

平成 2 年 4 月にも腫瘍切除を施行した。平成 3 年 5 月、肺野に多発性の転移性腫瘍が出現し、患者は呼吸不全にて死亡した。

組織所見：扁平上皮下に索状または胞巣状配列を示す腫瘍細胞の集団を認めた。細胞間隙は広く、境界は明瞭であった。胞体は多形性に富み、類上皮様～紡錘形を呈した。N/C 比が大きく、乏しい胞体の一部に黄褐色～茶褐色の顆粒を認めた (写真 1)。

細胞診所見：

① パパニコロー染色

比較的美しい背景に、卵円形～紡錘形でライトグリーン好性の大型の胞体を有し、N/C 比の大きい腫瘍細胞が散在性に出現していた。一部の細胞では胞体

写真 2 細胞所見 (パパニコロー染色)

卵円形～紡錘形でライトグリーン好性の胞体を有し、N/C 比の大きい大型の腫瘍細胞が散在性に出現。一部の細胞では胞体内に茶褐色の顆粒を保有する (左：漂白前 ×400)
腫瘍細胞胞体内の顆粒は、漂白にて消失した (右：漂白後 ×400)

内に茶褐色の顆粒を保有していた。核は主として類円形で偏在傾向を示した。核縁には肥厚と不整がみられ、一部には切れ込みが認められた。クロマチンは細顆粒状で、核小体は 1～複数個認められた。多核の細胞も散見されたが、核内空胞は認められなかった (写真 2 左)。

② 漂白法

顆粒は過酸化水素水で漂白されたため、陽性と判断した (写真 2 右)。

③ 免疫染色

細胞診検体は 95% エタノールにて固定し、S-100 蛋白および NSE はウサギポリクローナル抗体 (ニチレイ社製)、NFP はマウスモノクローナル抗体 (ニチレイ社製) を用いて、Streptavidin-biotin 法にて免疫染色を施した。その結果、S-100 蛋白；陽性 (写真 3 左)、NSE；弱陽性、NFP；陽性 (写真 3 右) であった。

III. 考 察

今までに報告されている腔原発悪性黒色腫患者の年齢は 46 歳から 72 歳であり、そのほとんどは閉経後に発症している。本症例は 78 歳の高齢婦人であった。自覚症状として、不正性器出血や帯下、進行例では骨盤痛や骨盤内腫瘍感などがあげられているが、不正性器出血を主訴とすることが最も多い²⁾。本症例も性器出血を主訴としたが、閉経後婦人が性器出血を訴える場合、鑑別診断の一つとして本症を考慮すべきである。

悪性黒色腫は、組織学的に類上皮細胞型・髄様型・

紡錘細胞型に大別される。細胞学的には、円形細胞型・多形性細胞型・線維様細胞型に分類されている³⁾。本症例は、組織学的には紡錘型に、細胞学的には多形性細胞型に分類された。本症の確定診断には生検が必要である。しかしながら、生検後に腫瘍の血行性転移が起こり得るため複数回にわたる生検は慎むべきである⁴⁾。したがって、細胞診が本症の補助診断に占める意義は大きい。粘膜に発生する本症は、腫瘍の一部がびらん・潰瘍を形成しやすく²⁾、擦過のみで十分な検体を得られることも細胞診の利点である。

本症の免疫組織化学所見として、S-100蛋白の陽性率とメラニン色素出現率が逆相関すること、S-100蛋白は特異性に乏しいものの反応性が高いこと^{5,7)}、NSEはS-100蛋白に比して反応性はやや低いものの特異性が高い⁶⁾、などの特徴が指摘されている。したがって、S-100蛋白、NSE、NFPによる免疫染色を細胞診標本に試みた。本症例の細胞診標本での検索では、S-100蛋白、NSE、NFPのすべてに陽性所見を示し、細胞診標本においても組織標本に遜色のない結果が得られた。

一般に皮膚原発の悪性黒色腫と比べて粘膜原発の黒色腫では腫瘍細胞内のメラニン色素の出現頻度は低く⁴⁾、腔原発の本症ではメラニン顆粒は発生の初期には認められないとされている。本症例は進行例であり、メラニン色素の確認は比較的容易であった。メラニン顆粒とヘモジデリン顆粒との鑑別には、過酸化水素による漂白法が有用であるとされており、本症例でも漂白によるメラニン顆粒の消失を認めた。一方、amelanotic malignant melanomaの存在も指摘されているが、その確定診断に占める免疫染色の役割は大きい⁷⁾。最近では、本症診断においてFontana-Masson・EMA (epithelial membrane antigen)・vimentin・HMB 45・DOPA反応などの免疫染色法の有用性も指摘されている^{8,9)}。細胞診標本を用いた免疫染色は、本症の補助診断として有用であると考えられる。

Summary

A case of malignant melanoma of the vagina in a 78-year

-old woman is presented. The patient had a coffee bean sized cystic tumor with peripheral pigmentation on the right -posterior vaginal mucosa.

Tumor cells containing intracellular brown granules were observed on a smear specimen and the granules disappeared with hydrogen peroxide treatment.

The tumor cells showed positive staining for S-100 protein, neuron-specific enolase and neuro-filament protein. The present study suggests that immunocytochemical staining of tumor cells may be useful for the diagnosis of patients with malignant melanoma.

文 献

- 1) Lee, R.B., et al.: Malignant melanoma of the vagina: A case of progression from preexisting melanosis, *Gynecol. Oncology.*, 19: 238~245, 1984.
- 2) Kurman, R.J.: *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Third edition: Nonepithelial and metastatic tumors of the lower genital tract, 370, Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, 1987.
- 3) 山田 喬: 悪性黒色腫の細胞形態学的特徴, *日臨細胞誌*, 21: 504~505, 1982.
- 4) Allen, A.C., et al.: Malignant melanoma, A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis, *Cancer*, 6: 1~45, 1953.
- 5) 中島 孝: 神経組織特異蛋白 (S-100 ならびに NSE 蛋白) による免疫組織化学的検索とその診断への応用, *病理と臨床*, 1: 115~124, 1983.
- 6) 小山敏雄: 腔原発および子宮頸部原発悪性黒色腫の2例の細胞学的検討, *日臨細胞誌*, 27: 943~948, 1988.
- 7) Nakajima, T.: Immunohistochemical demonstration of S-100 protein in malignant melanoma and pigmented nevus, and its diagnostic application, *Cancer*, 50: 912~918, 1982.
- 8) Franquemont, D.W.: Sinonasal malignant melanoma, A clinicopathologic and immunohistochemical study of 14 cases, *Am. J. Clin. Pathol.*, 6: 689~697, 1991.
- 9) Scambia, G., et al.: A primary amelanotic melanoma of the vagina diagnosed by immunocytochemistry, *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 29: 159~164, 1989.